PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/62753 A61K 7/48, 31/565 A1 (43) Internationales

PCT/EP00/02999 (21) Internationales Aktenzeichen:

5. April 2000 (05.04.00) (22) Internationales Anmeldedatum:

(30) Prioritätsdaten:

DE 199 18 644.8 16. April 1999 (16.04.99) 60/130,624 26. April 1999 (26.04.99) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser [DE/DE]; JENAPHARM GMBH & CO. KG Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12b, D-14195 Berlin (DE).
- (74) Anwalt: LEYBACH, Holger, Jenapharm GmbH & Co. KG, Patentabteilung, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).

Veröffentlichungsdatum: 26. Oktober 2000 (26.10.00) (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,

BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: PHARMACEUTICAL OR COSMETIC COMPOSITIONS FOR THE LOCAL, INTRADERMAL APPLICATION OF **HORMONES**
- (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN. INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN

(57) Abstract

The invention relates to pharmaceutical or cosmetic compositions for the local, intrademeral application of estrogens that contain at least one estrogen combined with a structural agent in a common matrix. Such systems in the form of creams, ointments, emulsions, suspensions, gels or other semi-solid systems guarantee that the hormones remain in the skin in high concentrations and for a longer period of time and are not absorbed by the system. The inventive compositions are used in the treatment of skin aging or for reducing wrinkles.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben werden pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix. Derartige Systeme in Form von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gewährleisten, daß die Hormone langanhaltend in hoher Konzentration in der Haut verbleiben und nicht systemisch verfügbar sind. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen dienen der Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 00/62753 PCT/EP00/02999

PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN, INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN

Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen.

5

10

15

20

25

30

Weibliche Sexualhormone können hinsichtlich ihrer estrogenen Wirkung als stark und schwach wirksam unterschieden werden. Pharmakologisch gilt Estriol als schwach wirksames Estrogen, d.h. die systemische Wirksamkeit ist im Vergleich zu den anderen Estrogenen wesentlich geringer. Überraschenderweise wurde jedoch von Punnonen et. al. (Punnonen R., Vaajalahti P., Teisala K., Ann. Chir. Gynaecol. Suppl. 1987, 202, 39 - 41) gefunden, daß Estriol nach lokaler Applikation die Elastizität der Haut aufrechterhält. Dies geschieht durch die Erhöhung dicker, zueinander orientierter elastischer Fasern, wie auch durch Eingriff in die Kollagen-Synthese (Schmidt, J. B., Binder, M., Demschik, G., Bieglmayer C., Reiner, A., Int. J. Dermatol. 1996, 35, 669 -74).

Wie Wendker et. al. (Arch. Derm. Res. 1976; 256: 67 - 74) bereits feststellten, ist das Penetrationsvermögen von Estriol gegenüber anderen Estrogenen sehr gering. Es gelingt also mit herkömmlichen galenischen Zubereitungen (Oleogele, Hydrogele, Emulsionssalben) nur unzureichend, Estriol in die menschliche Haut zu transportieren. Dennoch gelangt ein erheblicher Teil des penetrierten Wirkstoffs in die Blutbahn.

Transdermale therapeutische Systeme sind dazu geeignet, den Wirkstoff insbesondere durch die Haut zu befördern, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Penetrationsund/oder Permeationspromotoren. Diese bewirken häufig eine vorübergehende Schädigung der oberen Hautschichten, welche deren Einsatz problematisch macht.

DE 196 35 883 A1 beschreibt ein transdermales therapeutisches System einer Kombination von Estriol mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, bevorzugt solchen, welche die unterstützende Wirkung von Estriol bei der Behandlung von Osteoporose, Arterosklerose und Herzinsuffizienz ausnutzen, dazu zählen beispielsweise Beta-Blocker und Ca-Antagonisten.

WO 95/22322 beschreibt ein transdermales therapeutisches System zur Applikation von Sexualsteroiden, welches im Falle von Estriol Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren enthält. Diese Systeme sind für eine intradermale Anwendung unbrauchbar, da das Ziel dieser Systeme sein soll, den Wirkstoff systemisch verfügbar zu machen.

5

10

15

25

30

Dagegen beschreibt WO 93/18774 die Verwendung von Estriol zur Herstellung eines transdermalen, den Wirkstoff kontinuierlich freisetzenden Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose. Hierbei wird eine galenische Formulierung offenbart, welche die vollständige systemische Verfügbarkeit von Estriol gewährleistet.

EP 0 765 663 A2 beschreibt die Verwendung von Dienogest oder eine Kombination von Dienogest und einem Estrogen zur Behandlung von Acne vulgaris. Seborrhoe, Alopezie und Androgenisierungssymptomen der Frau mit einer pharmazeutischen Zubereitung, die lokal den Wirkstoff verfügbar macht und systemische Nebenwirkungen verhindert. Ziel dieser Erfindung ist es jedoch, Dienogest lokal zur Verfügung zu stellen, wobei das Estrogen, wenn nötig, lediglich als unterstützendes Agens zugesetzt werden soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine pharmazeutische oder kosmetische 20 Zusammensetzung zu schaffen, bei der die Hormone in den oberen Hautschichten gehalten werden und wobei die Hormone keine systemische Wirkung aufweisen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix geschaffen wird.

Unter dem Begriff "Estrogen" werden in der vorliegenden Erfindung steroidale oder nichtsteroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die weibliche Sexualcharakteristika entwickeln und die ein ruhendes Endometrium mehr oder weniger proliferieren können, insbesondere Human-Estrogene, wie Estron, Estradiol, Estratriol, Equiden-Estrogene, wie Equilin, 17α -Estradiol, Phytoestrogene, wie Rhaponticin, verstanden.

Besonders vorteilhaft ist es. wenn das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet, beispielsweise verestertes Estrogen, wie Estradiolvalerat oder –benzoat, Estrogensulfamat, konjugiertes Estrogen, wie Estronsulfat oder Estriolglukuronid, oder ein Gemisch natürlicher und/oder synthetischer Estrogene darstellt, wie beispielsweise ein Extrakt aus bestimmten Palmkernen.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist es, daß das Estrogen Estriol oder α - oder β - Estradiol ist oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.

15

10

5

Besonders vorteilhaft ist es, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.

- Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher beispielsweise ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.
- 25 Erfindungsgemäß ist es auch, daß die Matrix in einer für die intradermale Anwendung geeigneten Grundlage, wie beispielsweise Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels, beispielsweise von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen, zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

Es kommt also vor allem darauf an, die systemische Wirkung der Hormone (Estrogene) so gering wie möglich zu halten. Die systemische Verfügbarkeit ist in diesem Falle eine Wirkung, die für die lokale Anwendung in der Haut unerwünscht ist.

5 Im Gegensatz zu den Zubereitungen des Standes der Technik bewirkt die erfindungsgemäße Zusammensetzung zwar die Permeation von Estrogenen durch die Haut hindurch, aber eine hohe systemische Verfügbarkeit und Wirkung tritt nicht auf.

10

15

20

25

30

Die vorliegende Erfindung löst somit in hervorragender Weise die Aufgabe eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, welche Hormone, vorzugsweise Estriol, α - und β -Estradiol, in ausreichendem Maße in die Haut eindringen läßt (Penetration) und gleichzeitig das Hormon in den oberen Hautschichten als Depot fixiert, so daß die Hormone die Haut nicht vollständig durchdringen (Permeation). Dadurch ist es überraschenderweise möglich, Alterungserscheinungen der Haut bzw. Faltenbildung zurückzudrängen oder den status quo zu bewahren.

Der Grundgedanke der Erfindung besteht darin, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung Wasser in den oberen Schichten der Haut angereichert wird, das als Depot für die Hormone dient. Dadurch scheint eine lokale Wirksamkeit ermöglicht zu werden, jedoch gleichzeitig ein Durchdringen der Haut und damit eine systemische Wirkung ausgeschlossen.

In einer Vielzahl systematischer Untersuchungen mit den für eine Beeinflussung des Hautdurchtritts bekannten Stoffen wurde gefunden, daß in jedem Falle der Anwendung dieser Stoffe auch der Hautdurchtritt und damit die systemische Verfügbarkeit gefördert wird. Überraschenderweise zeigte sich, daß spezielle Strukturbildner geeignet sind, Hormone in der Haut anzureichern. Die Hormone werden zunächst mit den Strukturbildnern in eine gemeinsame Matrix gebracht. Hierzu sind gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe erforderlich. Aus der Matrix aus Hormon und Strukturbildner und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen wird mit einem geeigneten Dispersionsmittel die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung hergestellt. Als pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung kommen Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gele und ähnliche halbfeste Systeme in Frage. Zur Herstellung dieser Matrix werden an sich bekannte Technologien wie Sprühtrocknung, oder Sprüheinbettung verwendet.

Es ist bekannt, daß Strukturbildner der Wasserstruktur, zu denen beispielsweise Saccharose, Lactose oder Mannitol gehören, nach Hüttenrauch und Fricke [Hüttenrauch et al., Pharmazie 40, H. 6, 1985] die Wasserstruktur dahingehend beeinflussen können, daß aufgrund der Erhöhung des Ordnungsgrades des Wassers dieses hydrophobisiert wird. Das hat zur Folge, daß in die Haut eindringendes Wasser durch diese Substanzen in den oberen lipophilen Hautschichten, speziell in den "intercellular spaces" gehalten werden kann. Dieses "Depot" führt zu einem Feuchthalten und gleichzeitigen Straffen der behandelten Haut.

10

15

20

25

30

5

Diese verstärkte Einlagerung von Wasser in die Haut kann mit hochauflösender NMR-Bildgebung nachgewiesen werden. Es gelang, nach Auftragen erfindungsgemäßen Zubereitung, die eine Matrix aus Hormon und einem geeigneten Strukturbildner enthält, das Bild gemäß Figur 1 zu erhalten. Im Vergleich der Seiten des Fingers links oben (L) und rechts unten (R) zeigt Fig. 1, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung in verstärktem Maße Wasser in die oberen Hautschichten eingelagert wird, wodurch hier ein Hormondepot entsteht. Die hellen Bereiche der dargestellten Fingerkuppe (R) zeigen eine deutlich erhöhte Signalintensität der Protonenspindichten in den Hautarealen, die mit der Creme, die Strukturbildner enthält. behandelt wurden. Die dunklen Bereiche (L) zeigen eine Vergleichszubereitung ohne Strukturbildner, bei der die Wassereinlagerung nicht geschieht und das Hormon nicht gespeichert wird. Durch Bestimmung der Hormonkonzentration in der Blutbahn konnte gezeigt werden, daß im Falle der Vergleichszubereitung (L) verstärkt Hormon die Haut durchdringt und damit systemisch verfügbar wird. Bei der Zubereitung mit Strukturbijdner (R) liegen die Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze, das heißt hier verbleibt das Hormon im Hautdepot.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß also dadurch gelöst, daß Hormone, vorzugsweise Estrogene wie Estriol oder Estradiol mit einem Strukturbildner der Wasserstruktur in eine Matrix eingebracht werden. Dies kann in Form einer festen Dispersion, eines gesprühten Prämixes (Vormischung) oder einer Mischung beider Formen erfolgen.

- 6 -

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

5 <u>a) Herstellung der Matrix</u>

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol 2 Masseteile

Lactose 8 Masseteile

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50 %).

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,500 g
Dequaliniumchlorid	0,025 g
Docusat-Natrium	0,200 g
Propylenglycol	2,000 g
Dimeticon 350	2,000 g
selbstemulgierendes Glycerolmonostearat	5,000 g
mittelkettige Triglyceride	5,000 g
Softisan 601	35,000 g
Nicotinamid	6,100 g
Aqua	43,175 g

10

Beispiel 2

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estradiol

a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estradiol 3 Masseteile
Mannitol 7 Masseteile

15 Im Sprühprodukt ist Estradiol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 μm (50 %).

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,25 g
Polyacrlysäure	0,50 g
Triethanolamin	0,50 g
Ethanol 96 %	10,00 g
Aqua	ad 100,00 g

Beispiel 3

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

5 a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol 1 Masseteil
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat- 1 Masseteil
Copolymerisat 60/40 Lactose 8 Masseteile

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50%).

10 b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	5,00 g
Wollwachsalkoholsalbe	ad 100,00 g

Beispiel 4

15

Pharmakokinetik von Estriol nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

Die Figur 2 zeigt die Pharmakokinetik von Estriol aus einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

Die in Fig. 2 dargestellten Blutspiegel zeigen deutlich, daß das systemisch verfügbare freie Estriol nach Anwendung einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1 im subtherapeutischen Bereich von nur bis zu 10 pg/ml liegt. Die Permeation ist somit sehr schwach ausgeprägt.

WO 00/62753 PCT/EP00/02999

Beispiel 5

In vitro Bestimmung des Gehalts an Estriol in exzidierter Rindereuterhaut nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

Auf die exzidierte Rindereuterhaut (Dicke: ca. 1,0 mm, Fläche: 1,77 cm²) wurde eine pharmazeutische bzw. kosmetischen Zubereitung gemäß Beispiel 1 aufgetragen, die 1 % Estriol enthielt. Es wurde die transdermale Permeation mittels gesamtpermeierter Masse Estriol in 48 Stunden und die Penetration mittels Gehalt an Estriol im behandelten Hautareal bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 dargestellt.

10

Figur 3 ist eine Darstellung der permeierten und penetrierten Masse Estriol.

Die Masse Estriol, die in die Haut penetriert ist, ist nach 48 Stunden 50fach höher als diejenige, welche durch die Haut permeiert ist.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.

5

- Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet.
- 3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen Estriol oder Estradiol ist.
- 4. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.
- Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.
- 6. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.
- Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch
 gekennzeichnet, daß die Matrix in einer für die intradermalen Anwendung geeigneten Grundlage, nämlich Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.

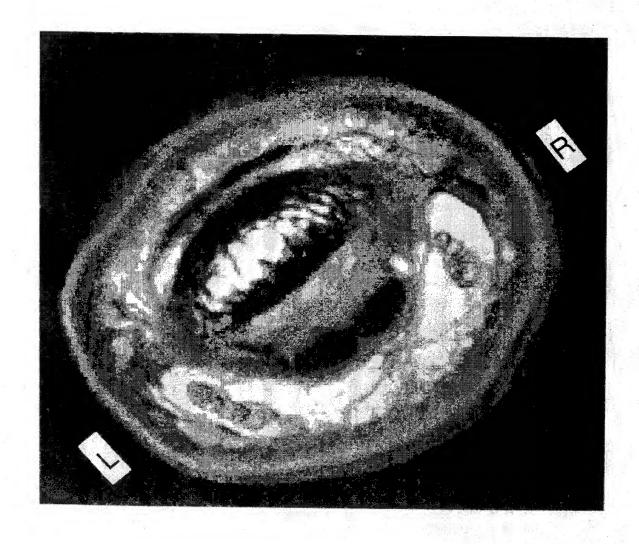
WO 00/62753 PCT/EP00/02999

8. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

WO 00/62753 PCT/EP00/02999

1/3

Fig.1



2/3

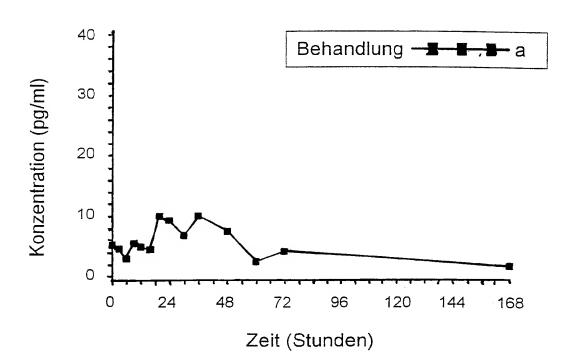


FIG. 2

3/3

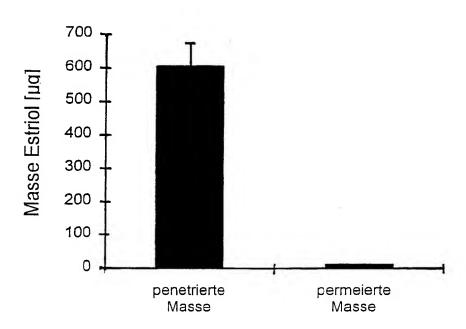


FIG. 3

Int tional Application No PCT/EP 00/02999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/48 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) $IPC \ 7 \ A61K$

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16 July 1998 (1998-07-16)	1-7		
Y	See also the whole document page 4, line 13 - line 28; claims 1-3,6,11,12	8		
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18 June 1998 (1998-06-18)	1-7		
Y	page 3, line 52 - line 65; claims 1,4	8		
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16 May 1991 (1991-05-16) page 49, line 7 - line 9; claims 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; example 10; table XIX	1-6		
	-/			

Y Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filling date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filling date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filling date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention." "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 August 2000	31/08/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Minas, S

int ional Application No PCT/EP 00/02999

	PC1/EP 00/02999
	Relevant to claim No.
DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31 August 1995 (1995-08-31) claims 1,3,4,6,19; example 2	1-6
DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20 March 1997 (1997-03-20)	1-5,7
page 3, line 18 - line 29; claims 1,3,5,8; examples 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2 April 1997 (1997-04-02) cited in the application	8
EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) claims 1-3,5; examples 3,6; tables 1,2,6	1-3,6
WO 96 30000 A (SANOFI SA ;SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3 October 1996 (1996-10-03) claims 1,2,13-17,27; examples	1-3,6
DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 February 1995 (1995-02-02) page 3, line 55 - line 62; claims 1,7,11	1-3
DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5 March 1998 (1998-03-05) column 1, line 38 - line 41; claims 2,5; example 2	8
WO 99 04748 A (UNILEVER PLC; UNILEVER NV (NL)) 4 February 1999 (1999-02-04) See also the whole document page 2, line 3 - line 21; claims	8
WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) example 5	1-5
EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27 July 1988 (1988-07-27) page 7, line 39 - line 44 page 9, line 15 - line 16; claims	1-7
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20 November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31 July 1992 (1992-07-31) abstract	1-8
DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17 April 1975 (1975-04-17) the whole document	1-8
	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31 August 1995 (1995-08-31) claims 1,3,4,6,19; example 2 DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20 March 1997 (1997-03-20) page 3, line 18 - line 29; claims 1,3,5,8; examples 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2 April 1997 (1997-04-02) cited in the application EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) claims 1-3,5; examples 3,6; tables 1,2,6 W0 96 30000 A (SANOFI SA ;SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3 October 1996 (1996-10-03) claims 1,2,13-17,27; examples DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 February 1995 (1995-02-02) page 3, line 55 - line 62; claims 1,7,11 DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5 March 1998 (1998-03-05) column 1, line 38 - line 41; claims 2,5; example 2 W0 99 04748 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 4 February 1999 (1999-02-04) See also the whole document page 2, line 3 - line 21; claims W0 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) example 5 EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27 July 1988 (1988-07-27) page 7, line 39 - line 44 page 9, line 15 - line 16; claims PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20 November 1992 (1992-07-31) abstract DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17 April 1975 (1975-04-17)

information on patent family members

Int Tonal Application No PCT/EP 00/02999

Patent document		Publication		Patent family	Publication date
cited in search report		date		member(s)	
DE 19701949	Α	16-07-1998	AU	6607898 A	03-08-1998
			BR	9806747 A	14-03-2000 05-04-2000
			CN CZ	1249679 T 9902427 A	15-12-1999
			WO	9830203 A	16-07-1998
			EP	1014954 A	05-07-2000
			PL	335446 A	25-04-2000
DE 19652196	Α	18-06-1998	AU	5748098 A	15-07-1998
			WO	9826762 A	25-06-1998
			EP	0946149 A	06-10-1999
WO 9106289	A	16-05-1991	DK	127691 A	28-06-1991
			EP	0452334 A	23-10-1991
			JP	4502913 T	28-05-1992
DE 4416927	С	31-08-1995	AU	702502 B	25-02-1999
			AU	2612795 A	05-12-1995
			CZ	9602620 A 9531188 A	11-12-1996 23-11-1995
			WO EP	0758885 A	26-02-1997
			FI	964534 A	12-11-1996
			НŪ	75288 A	28-05-1997
			JP	10500117 T	06-01-1998
			NO	964799 A	12-11-1996
			NZ	287410 A	26-08-1998
			PL	317199 A	17-03-1997
			SK ZA	131196 A 9503894 A	09-04-1997 07-03-1996
DE 19534209	Α	20-03-1997	CA	2185616 A	17-03-1997
			EP	0765663 A	02-04-1997 08-06-1999
			US 	5910493 A	
EP 0186019	Α	02-07-1986	AT	95430 T	15-10-1993
			AU AU	576650 B 5146185 A	01-09-1988 17-07-1986
•			CA	1255592 A	13-06-1989
			CS	8509647 A	13-10-1989
			DD	243856 A	18-03-1987
			DE	3587616 D	11-11-1993
			DK	596085 A	23-06-1986
			ES	550256 D	16-01-1987
			ES	8702794 A	01-04-1987
			FI	855124 A,B,	23-06-1986 15-04-1986
			GR HR	853101 A 920995 B	30-04-1999
			HU	40581 A,B	28-01-1987
			IE	60569 B	27-07-1994
			ĴΡ	1973905 C	27-09-1995
			JP	6104623 B	21-12-1994
			JP	61155321 A	15-07-1986
			KR	9302272 B	27-03-1993
			PH	22931 A	24-01-1989
			PT	81751 A,B	02-01-1986
				OE12016 A	21_10_1004
			SI	8512016 A	31-10-1996 26-05-1987
				8512016 A 4668232 A 201685 A	31-10-1996 26-05-1987 31-08-1988

Information on patent family members

Int. tional Application No PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report		Publication date		atent family member(s)	Publication date
WO 9630000	A	03-10-1996	FR AU BR CA CN CZ EP HU JP NO PL SK US	2732223 A 704150 B 5402296 A 9607862 A 2214845 A 1182365 A 9703081 A 0817621 A 9904174 A 117728 A 11502828 T 974507 A 322502 A 130697 A 6010716 A	04-10-1996 15-04-1999 16-10-1996 30-06-1998 03-10-1996 20-05-1998 15-04-1998 14-01-1998 28-04-2000 17-08-1999 09-03-1999 29-09-1997 02-02-1998 03-06-1998 04-01-2000
DE 4400770	C	02-02-1995	AU CA CZ WO EP FI HU JP NO NZ PL SK US ZA	707963 B 1455295 A 2181072 A 9602053 A 9519162 A 0739199 A 962702 A 74455 A 9511229 T 962933 A 278593 A 315527 A 91596 A 6090404 A 9500226 A	22-07-1999 01-08-1995 20-07-1995 16-10-1996 20-07-1995 30-10-1996 27-08-1996 30-12-1996 11-11-1997 12-09-1996 19-12-1997 12-11-1996 05-03-1997 18-07-2000 07-02-1996
DE 19634206	Α	05-03-1998	NONE		
WO 9904748	A	04-02-1999	US AU EP	6030620 A 8858598 A 1003470 A	29-02-2000 16-02-1999 31-05-2000
WO 9831346	A	23-07-1998	US EP US	5855913 A 0954282 A 5985309 A	05-01-1999 10-11-1999 16-11-1999
EP 0275716	Α	27-07-1988	AT AU CA CN DE DE DK ES GR IE KR NO NZ WO US	126068 T 1242388 A 1313623 A 1021196 B 3751447 D 3751447 T 402089 A 2074982 T 3018010 T 69752 B 9613236 B 893214 A 223088 A 8905663 A 4906169 A 5023084 A	15-08-1995 19-07-1989 16-02-1993 16-06-1993 14-09-1995 22-02-1996 16-10-1989 01-10-1995 29-02-1996 02-10-1996 02-10-1996 16-10-1989 29-01-1991 29-06-1989 06-03-1990 11-06-1991

Information on patent family members

Int tional Application No PCT/EP 00/02999

						,
	atent document d in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
ΕP	0275716	Α		ZA	8709729 A	23-06-1988
JP	04210610	A	31-07-1992	JP	2957694 B	06-10-1999
DE	2350315	Α	17-04-1975	AR	216737 A	31-01-1980
				AR	220095 A	15-10-1980
				AT	352284 B	10-09-1979
				AT	526678 A	15-02-1979
				AT	350730 B	11-06-1979
				AT	788374 A	15-11-1978
				AU	7353674 A	25-03-1976
				BE	820347 A	25-03-1975
				CA	1032080 A	30-05-1978
				CH	614119 A	15-11-1979
				DK	521574 A,B,	
				FI	290974 A,B,	07-04-1975
				FR	2246272 A	02-05-1975
				GB	1456590 A	24-11-1976
				ΙE	39936 B	31-01-1979
				ΙT	1045535 B	10-05-1980
				JP	50064442 A	31-05-1975
				LU	70997 A	06-03-1975
				NL	7413085 A	08-04-1975
				NO	141144 B	15-10-1979
				SE	405937 B	15-01-1979
				SE	7412528 A	07-04-1975
				US	4390532 A	28-06-1983

tionales Aktenzeichen PCT/EP 00/02999

A. KLASSIF	IZIERUNG DES ANM	ELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7	A61K7/48	A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN						
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
Χ	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16. Juli 1998 (1998-07-16)	1-7				
Y	* siehe auch das gesamte Dokument * Seite 4, Zeile 13 - Zeile 28; Ansprüche 1-3,6,11,12	8				
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18. Juni 1998 (1998-06-18)	1–7				
Υ	Seite 3, Zeile 52 - Zeile 65; Ansprüche 1,4	8				
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16. Mai 1991 (1991-05-16) Seite 49, Zeile 7 - Zeile 9; Ansprüche 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; Beispiel 10; Tabelle XIX	1-6				
	-/					

X	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

Minas, S

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* äiteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
- ausgeführt)

 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
 eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer T\u00e4tigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 23. August 2000 31/08/2000 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

In tionalee Aktenzeichen
PCT/EP 00/02999

C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile Betr. Anspruch Nr.
rareanue.	Dozawiniung dar 1 artinanting grant and danier inter Angele dar in boulder tentilin	Section of the sectio
X	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31. August 1995 (1995-08-31) Ansprüche 1,3,4,6,19; Beispiel 2	1-6
X	DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20. März 1997 (1997-03-20)	1-5,7
Υ	Seite 3, Zeile 18 - Zeile 29; Ansprüche 1,3,5,8; Beispiele 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2. April 1997 (1997-04-02) in der Anmeldung erwähnt	8
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Ansprüche 1-3,5; Beispiele 3,6; Tabellen 1,2,6	1-3,6
X	WO 96 30000 A (SANOFI SA ;SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) Ansprüche 1,2,13-17,27; Beispiele	1-3,6
X	DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2. Februar 1995 (1995-02-02) Seite 3, Zeile 55 - Zeile 62; Ansprüche 1,7,11	1-3
Y	DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5. März 1998 (1998-03-05) Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 41; Ansprüche 2,5; Beispiel 2	8
Y	WO 99 04748 A (UNILEVER PLC; UNILEVER NV (NL)) 4. Februar 1999 (1999-02-04) * siehe auch das gesamte Dokument * Seite 2, Zeile 3 - Zeile 21; Ansprüche	8
A	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Beispiel 5	1-5
A	EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27. Juli 1988 (1988-07-27) Seite 7, Zeile 39 - Zeile 44 Seite 9, Zeile 15 - Zeile 16; Ansprüche	1-7
Α	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20. November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31. Juli 1992 (1992-07-31) Zusammenfassung	1-8
	_/	

Int Bonaice Aktenzeichen
PCT/EP 00/02999

	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	Bots Angers to Ne
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17. April 1975 (1975-04-17) das ganze Dokument	1-8

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/02999

					00/02999
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokum	ent	Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19701949	A	16-07-1998	AU BR CN CZ WO EP PL	6607898 A 9806747 A 1249679 T 9902427 A 9830203 A 1014954 A 335446 A	03-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-12-1999 16-07-1998 05-07-2000 25-04-2000
DE 19652196	A	18-06-1998	AU WO EP	5748098 A 9826762 A 0946149 A	15-07-1998 25-06-1998 06-10-1999
WO 9106289	Α	16-05-1991	DK EP JP	127691 A 0452334 A 4502913 T	28-06-1991 23-10-1991 28-05-1992
DE 4416927	С	31-08-1995	AU AU CZ WO EP FI HU JP NO NZ PL SK ZA	702502 B 2612795 A 9602620 A 9531188 A 0758885 A 964534 A 75288 A 10500117 T 964799 A 287410 A 317199 A 131196 A 9503894 A	25-02-1999 05-12-1995 11-12-1996 23-11-1995 26-02-1997 12-11-1996 28-05-1997 06-01-1998 12-11-1996 26-08-1998 17-03-1997 09-04-1997 07-03-1996
DE 19534209	A	20-03-1997	CA EP US	2185616 A 0765663 A 5910493 A	17-03-1997 02-04-1997 08-06-1999
EP 0186019	A	02-07-1986	AT AU CA CS DD DE DK ES FIR HU IP JP KR PT SIS YU	95430 T 576650 B 5146185 A 1255592 A 8509647 A 243856 A 3587616 D 596085 A 550256 D 8702794 A 855124 A,B, 853101 A 920995 B 40581 A,B 60569 B 1973905 C 6104623 B 61155321 A 9302272 B 22931 A 81751 A,B 8512016 A 4668232 A 201685 A	15-10-1993 01-09-1988 17-07-1986 13-06-1989 13-10-1989 18-03-1987 11-11-1993 23-06-1986 16-01-1987 01-04-1987 23-06-1986 15-04-1986 30-04-1999 28-01-1987 27-07-1994 27-09-1995 21-12-1994 15-07-1986 27-03-1993 24-01-1989 02-01-1986 31-10-1996 26-05-1987 31-08-1988

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Interpretation on the control of the

				101/61	00/ 02333
	chenbericht atentdokument	Datum der Veröffentlichung	ľ	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 963	80000 A	03-10-1996	FR AU BR CA CN CZ EP HU JP NO PL SK US	2732223 A 704150 B 5402296 A 9607862 A 2214845 A 1182365 A 9703081 A 0817621 A 9904174 A 117728 A 11502828 T 974507 A 322502 A 130697 A 6010716 A	04-10-1996 15-04-1999 16-10-1996 30-06-1998 03-10-1996 20-05-1998 15-04-1998 14-01-1998 28-04-2000 17-08-1999 09-03-1999 29-09-1997 02-02-1998 03-06-1998 04-01-2000
DE 440	00770 C	02-02-1995	AU AU CA CZ WO EP FI HU JP NO NZ PL SK US ZA	707963 B 1455295 A 2181072 A 9602053 A 9519162 A 0739199 A 962702 A 74455 A 9511229 T 962933 A 278593 A 315527 A 91596 A 6090404 A 9500226 A	22-07-1999 01-08-1995 20-07-1995 16-10-1996 20-07-1995 30-10-1996 27-08-1996 30-12-1996 11-11-1997 12-09-1996 19-12-1997 12-11-1996 05-03-1997 18-07-2000 07-02-1996
DE 196	534206 A	05-03-1998	KEI	NE	
WO 990)4748 A	04-02-1999	US AU EP	6030620 A 8858598 A 1003470 A	29-02-2000 16-02-1999 31-05-2000
WO 983	31346 A	23-07-1998	US EP US	5855913 A 0954282 A 5985309 A	05-01-1999 10-11-1999 16-11-1999
EP 027	75716 A	27-07-1988	AT AU CA CN DE DE DK ES GR IE KR NO NZ US	126068 T 1242388 A 1313623 A 1021196 B 3751447 D 3751447 T 402089 A 2074982 T 3018010 T 69752 B 9613236 B 893214 A 223088 A 8905663 A 4906169 A 5023084 A	15-08-1995 19-07-1989 16-02-1993 16-06-1993 14-09-1995 22-02-1996 16-10-1989 01-10-1995 29-02-1996 02-10-1996 02-10-1996 16-10-1989 29-01-1991 29-06-1989 06-03-1990 11-06-1991

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int ionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		tglied(er) der atentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0275716	Α		ZA	8709729 A	23-06-1988
JP 04210610	Α	31-07-1992	JP	2957694 B	06-10-1999
DE 2350315	Α	17-04-1975	AR	216737 A	31-01-1980
			AR	220095 A	15-10-1980
			AT	352284 B	10-09-1979
			AT	526678 A	15-02-1979
			AT	350730 B	11-06-1979
			AT	788374 A	15-11-1978
			AU	7353674 A	25-03-1976
			BE	820347 A	25-03-1975
			CA	1032080 A	30-05-1978
			CH	614119 A	15–11–1979
			DK	521574 A,B,	09-06-1975
			FI	290974 A,B,	07-04-1975
			FR	2246272 A	02-05-1975
			GB	1456590 A	24-11-1976
			ΙE	39936 B	31-01-1979
			IT	1045535 B	10-05-1980
			JP	50064442 A	31-05-1975
			LU	70997 A	06-03-1975
			NL	7413085 A	08-04-1975
			NO	141144 B	15-10-1979
			SE	405937 B	15-01-1979
			SE	7412528 A	07-04-1975
			US	4390532 A	28-06-1983